




## 論文審査結果の要旨

報告番号	甲 薬 第 226 号	氏 名	山本 清威
審査委員	主 査	水口 博之	
	副 査	土屋 浩一郎	
	副 査	佐藤 陽一	

## 学位論文題目

糖尿病におけるプロテインキナーゼ C- $\delta$ シグナルと膵ランゲルハンス島からのグルカゴン分泌に関する研究

## 審査結果の要旨

糖尿病は持続的な高血糖状態を呈する代謝性疾患であり血糖の制御は有効な治療戦略となる。これまで、糖尿病の発症機構は膵 $\beta$ 細胞からのインスリン分泌不全や全身のインスリン抵抗性であると考えられ、糖尿病治療もインスリン関連機構を標的としたものが中心であった。しかし近年、グルカゴン中心説が提唱され、糖尿病は膵 $\alpha$ 細胞機能障害によるグルカゴン異常分泌が先行する事により悪化するという考え方に注目が集まっている。しかし、グルカゴン関連機構を標的とした糖尿病治療薬の開発は遅れているのが現状である。本研究では、まず、ストレプトゾトシンにより糖尿病を発症させた膵ランゲルハンス島において、PKC $\delta$ 及びその活性型である Tyr<sup>311</sup>リン酸化 PKC $\delta$ の発現が亢進し、その局在が膵 $\alpha$ 細胞の指標であるグルカゴンの局在と一致することを免疫科学的手法により明らかにした。次に、単離膵島における PMA 刺激に伴うグルカゴン分泌が PKC $\delta$ 選択的阻害剤ロツトレリンや申請者らが見出した PKC $\delta$ シグナル抑制化合物ケルセチンにより抑制されることを明らかにした。さらに、ケルセチンの PKC $\delta$ シグナル抑制の分子機構が PKC $\delta$ の Tyr<sup>311</sup>のリン酸化の抑制であることを明らかにした。これらの結果から、PKC $\delta$ シグナルが膵 $\alpha$ 細胞からのグルカゴン分泌に関与していることを証明した。本研究は、PKC $\delta$ シグナルを抑制によりグルカゴン分泌が制御できることを示したもので、グルカゴン関連機構を標的とした新たな糖尿病治療戦略の開発に大きく寄与できると考えられる。以上のことから、本研究論文が博士論文に値するものであると判定した。